

POWERED BY **Dialog****N-Aryl biscalboxamide derivs. - useful as vascular spasmolytic and hypotensive medicaments****Patent Assignee:** BAYER AG**Inventors:** GARTHOFF B; KNORR A; NIEMERS E; ROSENTRATE U; STEGELMEIER H**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 3305569	A	19840823	DE 3305569	A	19830218	198435	B
EP 119428	A	19840926	EP 84101205	A	19840207	198439	
JP 59163353	A	19840914	JP 8424535	A	19840214	198443	
DK 8400766	A	19840819				198446	
ZA 8401183	A	19840813	ZA 841183	A	19840217	198501	
ES 8503643	A	19850616	ES 538151	A	19841130	198549	
ES 8607916	A	19861116				198704	

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 3305569 A ( 19830218)**Cited Patents:** 4. journal ref.; A3...8510; GB 1225672; No search report pub.**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 3305569	A		41		
EP 119428	A	G			
Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE					

**Abstract:**

DE 3305569 A

Biscalboxamides of formula  $R_1NHCO-A-CONHR_2$  (I) and their salts are new.  $R_1$ =(a) aryl opt. substd. by halogen, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, mono- or di(1-4C alkyl)amino, OH, SH,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , CN and/or  $CF_3$  or (b) 5- or 6-membered heteroaryl with 1 or 2 N, O or S atoms, opt. monosubstd. by halogen,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN or 1-4C alkyl, alkoxy or alkylthio;  $R_2$ =branched alkyl or cycloalkyl; A=a single bond, alkylene, alkenylene,  $CH_2SCH_2$ ,  $CH_2OCH_2$ , cycloalkylene or 5- or 6-membered heteroarylene with 1 or 2 N, O or S atoms. (I) where  $R_1$ = heteroaryl, provided that A is not a single bond when  $R_1$ = pyridyl, is new.




USE - (I) have vascular spasmolytic and hypotensive activity and may be used for prophylaxis of ischaemic heart disease, therapy of hypertension and treatment of cerebral and peripheral circulatory disorders.

0/0

**Biscarboxamides for treating diseases, and process for their preparation.**

Patent Number: ☒ [EP0119428](#), [A3](#)  
Publication date: 1984-09-26  
Inventor(s): NIEMERS EKKEHARD DR; ROSENTERER ULRICH DR; GARTHOFF BERNWARD DR; KNORR ANDREAS DR; STEGELMEIER HARTMUT DR  
Applicant(s): BAYER AG (DE)  
Requested Patent: ☒ [DE3305569](#)  
Application Number: EP19840101205 19840207  
Priority Number (s): DE19833305569 19830218  
IPC Classification: C07C103/30; C07C149/23; C07D213/75; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; A61K31/16; A61K31/44  
EC Classification: [C07C233/07](#), [C07D213/75B2](#), [C07D213/75B8](#), [C07D213/82I](#), [C07D401/12](#), [C07D405/12](#)  
Equivalents: ☒ [DK76684](#), ☒ [ES8503643](#), ☒ [ES8607916](#), ☒ [JP59163353](#), [ZA8401183](#)  
Cited Documents: [GB1225672](#)

**Abstract**

Bis(carboxamide) compounds of the formula  for use in the treatment of diseases, several processes for their preparation according to variant A  or variant B  and medicaments containing bis(carboxamide) compounds as active substance.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 3305569 A1

21 Aktenzeichen: P 33 05 569.6  
22 Anmeldetag: 18. 2. 83  
43 Offenlegungstag: 23. 8. 84

61 Int. Cl. 3:  
C 07 C 103/78

C 07 C 103/76  
C 07 C 103/34  
C 07 C 103/58  
C 07 C 103/60  
C 07 C 103/38  
C 07 C 149/23  
A 61 K 31/16  
A 61 K 31/44  
A 61 K 31/39  
A 61 K 31/38  
A 61 K 31/34

DE 3305569 A1

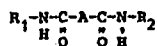
71 Anmelder:  
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

72 Erfinder:  
Rosentreter, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr.; Niemers,  
Ekkehard, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal, DE;  
Stegelmeier, Hartmut, Dipl.-Chem. Dr., 4010 Hilden,  
DE; Knorr, Andreas, Dipl.-Biol. Dr., 5600 Wuppertal,  
DE; Garthoff, Bernward, Dr., 4010 Hilden, DE

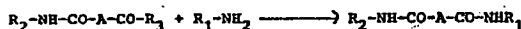
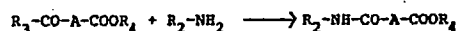
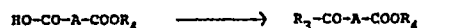
Verbleibendes Eigentum

54 Biscarboxamide zur Bekämpfung von Erkrankungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

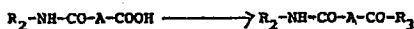
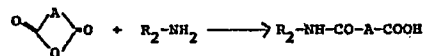
Bis-(carboxamid)-Verbindungen der Formel



zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen,  
mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Variante A  
 $HO-CO-A-COOR_4 \leftrightarrow R_3-CO-A-COOR_4$   
 $R_3-CO-A-COOR_4 + R_2-NH_2 \leftrightarrow R_2-NH-CO-A-COOR_4$   
 $R_2-NH-CO-A-COOR_4 \leftrightarrow R_2-NH-CO-A-COOH$   
 $R_2-NH-CO-A-COOH \leftrightarrow R_2-NH-CO-A-CO-R_3$   
 $R_2-NH-CO-A-CO-R_3 + R_1-NH_2 \leftrightarrow R_2-NH-CO-A-CO-NHR_1$   
oder Variante B



oder Variante B.

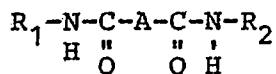


+  $R_2-NH_2 \leftrightarrow R_2-NH-CO-A-COOH$   
 $R_2-NH-CO-A-COOH \leftrightarrow R_2-NH-CO-A-CO-R_3$   
 $R_2-NH-CO-A-CO-R_3 + R_1-NH_2 \leftrightarrow R_2-NH-CO-A-CO-NHR_1$   
sowie Arzneimittel enthaltene Bis-(carboxamid)-verbindungen als Wirkstoff.

DE 3305569 A1

## Patentansprüche

- 1.) Bis-(carboxamid)-Verbindungen der Formel I



in der

- 5 R<sub>1</sub> einen Arylrest, der gegebenenfalls substi-  
tuiert ist durch gleiche oder verschiedene  
Substituenten aus der Gruppe Halogen,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
mercapto, jeweils C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>4</sub>-Monoalkylamino, Hydroxy, Mercapto, Amino,  
Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder  
einen Heteroarylrest mit 5-6 Ringatomen,  
wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauer-  
stoff oder Schwefel sind, der gegebenenfalls  
15 einfach substituiert ist aus der Gruppe  
Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercap-  
to darstellt,
- 20 R<sub>2</sub> einen verzweigten Alkylrest oder einen  
Cycloalkylrest bedeutet,
- A eine Einfachbindung, einen Alkylenrest, ei-  
nen Alkenylrest eine Gruppe der Formel  
-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, einen biva-  
lenten Cycloalkylenrest, einen bivalenten

Heteroarylrest mit 5-6 Ringatomen, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, darstellt,

5 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, zur Bekämpfung von Erkrankungen.

2. Bis-(carboxamid)-Verbindungen gemäß Formel 1 in Anspruch 1, in der

10  $R_1$  einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls 1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto, jeweils  $C_1$ - $C_4$ -Di-alkylamino, oder einen Heteroarylrest mit 15 5-6 Ringatomen darstellt, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, der gegebenenfalls einfach substituiert ist aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto, 20

$R_2$  einen verzweigten  $C_4$ - $C_{10}$ -Alkylrest oder einen  $C_6$ - $C_{10}$ -Cycloalkylrest darstellt,

25 A eine Einfachbindung, einen  $C_1$ - $C_5$ -Alkylenrest, einen  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylrest, einen bivalenten  $C_4$ - $C_6$ -Cycloalkylenrest, eine Gruppe

5

der Formel  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  einen bivalenten  $\text{C}_6-\text{C}_7$ -Cycloalkenylrest, einen  $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ -Arylenrest oder einen Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Pyrazol, Pyrazin oder Pridin, darstellt,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Erkrankungen.

- 10 3. Bis-(carboxamid)verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1, in der

15  $\text{R}_1$  einen Phenylenrest darstellt, der gegebenenfalls 1-3 mal substituiert ist durch gleich oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkoxy,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkylmercapto, oder Pyridyl oder Pyrimidyl darstellt, welche gegebenenfalls einfach substituiert sind aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkoxy,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkylmercapto,

20

$\text{R}_2$  einen verzweigten  $\text{C}_4-\text{C}_{10}$ -Alkylrest darstellt,

25 A eine Einfachbindung einen  $\text{C}_2-\text{C}_4$ -Alkylen oder Alkenylrest darstellt oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

6. Bis-(carboxamid)verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1-4, in der

$R_1$  einen erwähnten Heteroarylrest darstellt,

A und  $R_2$  die erwähnten Substituentendefinitionen besitzen,

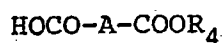
mit der Ausnahme, daß A keine Einfachbindung darstellt, falls  $R_1$  eine Pyridylgruppe bedeutet.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1-4.

8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1-4 gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Ansprüchen 1-4 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

a) eine Verbindung der Formel II



(II)

- in bekannter Weise in eine Verbindung der Formel III

bedeutet, oder eine Phenylengruppe oder einen bivalenten Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

5 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, zur Bekämpfung von Erkrankungen.

4. Bis-(carboxamid)verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1, in der

10  $R_1$  Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, Pyridyl, 6-Chlorpyridyl darstellt,

$R_2$  tert.-Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1,2,2-Tetramethylpropyl bedeutet,

15 A eine Einfachbindung, Methylen, Ethylen, Vinylen, Phenylen, die Gruppe  $-CH_2-S-CH_2-$ , einen bivalenten Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

20 sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Erkrankungen.

5. Bis-(carboxamid)verbindungen gemäß Ansprüchen 1-4 zur Prophylaxe der akuten und chronischen ischämischen Herzkrankheit, zur Therapie des Hochdruckes sowie zur Behandlung von cerebralen und peripheren  
25 Durchblutungsstörungen.





überführt, anschließend diese Verbindung III mit einem Amin der Formel IV



5 oder einen Amin der Formel VIII



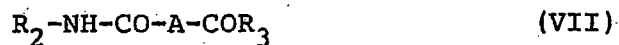
zu der Verbindung V bzw. Va umsetzt



10 anschließend in bekannter Weise die Verbindungen V bzw. Va in eine Carbonsäure der Formeln VI und VIa umwandelt

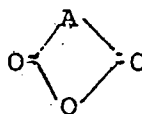


15 anschließend diese Verbindungen in bekannter Weise in die Verbindungen VII bzw. VIIa überführt



und anschließend diese Verbindungen VII bzw. VIIa mit einem Amin der Formel IV oder VIII umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IX



(IX)

mit einem Amin der Formel IV oder VIII zu einer Verbindung der Formel VI oder VIa umgesetzt



10

anschließend diese Verbindung in bekannter Weise in die Verbindungen VII bzw. VIIa überführt,



15

und anschließend diese Verbindungen VII bzw. VIIa mit einem Amin der Formel IV oder VIII umgesetzt, wobei

A,  $R_1$  und  $R_2$  die in den Ansprüchen 1-4 und 6 angegebene Bedeutung besitzen und

$R_3$  für einen elektronenziehenden Rest steht und

$R_4$  eine Alkylgruppe darstellt, die gegebenenfalls 1-3 fach substituiert ist durch Chlor, Methoxy, Cyano, Nitro, Phenyl, Carboxy, Carboxymethyl und/oder 4-Nitrophenyl.

5

3305569

3000

9

**BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT**

5090 Leverkusen, Bayerwerk

## Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen E/ABC

17. Feb. 1983

Biscarboxamide zur Bekämpfung von Erkrankungen sowie  
Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Bis-(carboxamid)-verbindungen der Formel I



zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen,  
5 mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung, einige neue Ver-  
bindungen der Formel I, sowie Arzneimittel enthaltend  
als Wirkstoff Verbindungen der Formel I.

In der Formel I bedeuten:

10 R<sub>1</sub> einen Arylrest mit bevorzugt 6-10 C-Atomen,  
wie beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, der ge-  
gebenenfalls, bevorzugt 1-3 mal, substituiert ist  
durch gleiche oder verschiedene Substituenten  
aus der Gruppe Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom),  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmer-  
15 capto, jeweils C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Mono-

alkylamino, Hydroxy, Mercapto, Amino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder einen Heteroarylrest mit 5-6 Ringatomen, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, bevorzugt aus der Gruppe Furyl, Thiophenyl, Pyrrol, Imidazol, Pyridyl, Pyrimidyl, der gegebenenfalls einfach substituiert ist aus der Gruppe Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom), Trifluormethyl, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto,

R<sub>2</sub> einen verzweigten Alkylrest mit bevorzugt 4-10 C-Atomen oder einen Cycloalkylrest mit bevorzugt 6-10 C-Atomen,

A eine Einfachbindung, einen Alkylenrest mit bevorzugt 1-5 C-Atomen, einen Alkenylrest mit bevorzugt 2-6 C-Atomen, eine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, einen bivalenten Cycloalkylenrest mit bevorzugt 4-6 C-Atomen, einen bivalenten Cycloalkenylrest mit bevorzugt 4-6 C-Atomen, einen bivalenten Cycloalkenylrest mit bevorzugt 6-7 C-Atomen, einen Arylenrest mit bevorzugt 6-10 C-Atomen, einen Aralkylenrest mit bevorzugt 8-10 C-Atomen, einen bivalenten Heteroalkylrest mit 5-6 Ringatomen, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, bevorzugt aus der Gruppe Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrrol, Oxazol, Thiazol, Pyrazol, Pyrazin, Pyridin

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Salze sind beispielsweise Hydrochloride, Hydrogensulfate, Sulfate, Hydrogenphosphate, Acetate, Maleate, Benzoate, Citronate, Tartrate oder Lactate.

5 Von besonderem Interesse sind Verbindungen der Formel I,  
in der

- 10  $R_1$  einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls  
1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom), Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto, jeweils  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylamino, oder einen Heteroarylrest mit 5-6 Ringatomen darstellt, wobei 1 oder 2 Atome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel sind, bevorzugt aus der
- 15 gruppe Furyl, Thiophenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, der gegebenenfalls einfach substituiert ist aus der Gruppe Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom), Trifluormethyl, Nitro, Cyano,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto,
- 20  $R_2$  einen verzweigten  $C_4$ - $C_{10}$ -Alkylrest oder einen  $C_6$ - $C_{10}$ -Cycloalkylrest darstellt,
- 25  $A$  eine Einfachbindung, einen  $C_1$ - $C_5$ -Alkylenrest, einen  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylrest, einen bivalenten  $C_4$ - $C_6$ -Cycloalkylenrest, eine Gruppe der Formel  $-CH_2-S-CH_2-$  oder  $-CH_2-O-CH_2-$  einen bivalenten  $C_6$ - $C_7$ -Cycloalkenylrest, einen  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylenrest oder einen Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Imidazol, Oxazol, Thiazol, Pyrazol, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Besonders hervorgehoben seien Verbindungen der Formel I,  
in der

- 5  $R_1$  einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls  
1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder ver-  
schiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen  
(z.B. Fluor, Chlor, Brom), Trifluormethyl,  $C_1$ -  
 $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto,  
oder Pyridyl oder Pyrimidyl darstellt, welche  
10 gegebenenfalls einfach substituiert sind aus  
der Gruppe Halogen (u.B. Fluor, Chlor), Tri-  
fluormethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -  
Alkylmercapto,
- $R_2$  einen verzweigten  $C_4$ - $C_{10}$ -Alkylrest darstellt,
- 15 A eine Einfachbindung, einen  $C_2$ - $C_4$ -Alkylen oder  
Alkenylrest darstellt oder eine Gruppe der For-  
meln  $-CH_2-S-CH_2$  oder  $-CH_2-O-CH_2-$  bedeutet, oder  
eine Phenylengruppe oder einen bivalenten He-  
teroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen,  
20 Imidazol, Pyrazin oder Pyridin darstellt,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

Insbesondere seien Verbindungen der Formel I ge-  
nannt, in der

- $R_1$  Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, Pyridyl, 6-Chlorpyridyl darstellt,
- $R_2$  tert.-Butyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1,2,2,-Trimethylpropyl, 1,1,2,2-Tetramethylpropyl bedeutet,
- 5
- A eine Einfachbindung, Methylen, Ethylen, Vinylen, Phenylen, die Gruppe  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ , einen bivalenten Heteroarylrest aus der Gruppe Furan, Thiophen, Pyrazin oder Pyridin darstellt,
- 10 sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

Im einzelnen seien folgende Reste aufgeführt:

a) für  $R_1$ :

- Phenyl, Naphthyl, Phenyl, Naphthyl, Methylphenyl, n-Butylphenyl, Methoxyphenyl, Ethoxyphenyl, (n-Butoxy)phenyl, (Methylthio)phenyl, (n-Butylthio)phenyl, (Dimethylamino)phenyl, (Dibutylamino)phenyl, (Methylamino)phenyl, (Butylamino)phenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl, Fluorphenyl, Chlor-(methyl)phenyl, Dimethylphenyl, (Hydroxy)-(methyl)phenyl, (Mercapto)-(methyl)phenyl, Trimethylphenyl, Chlor-methoxyphenyl, Dichlorphenyl, Trichlorphenyl, Chlor-nitrophenyl, Methyl-nitrophenyl, Chlor-(trifluormethyl)phenyl, Di(trifluormethyl)phenyl, Ethyl-(methyl)phenyl, Dichlor-methoxyphenyl, Chlor-(methylthio)phenyl, (Hydroxy)-(methyl)phenyl, Chlor-hydroxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Diethoxyphenyl, Chlor-dimethoxyphenyl,
- 15
- 20
- 25

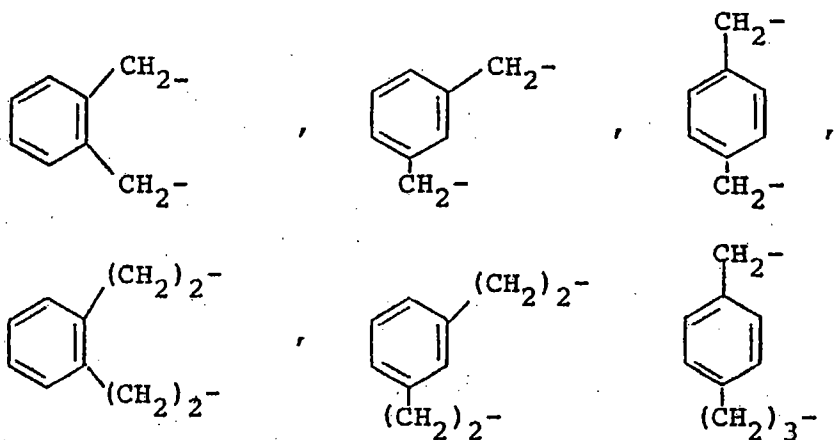


b) für  $R_2$ :

tert.-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl,  
1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,1,2-Tri-  
methylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1,1,3-Trimethyl-  
5 butyl, 1,1-Diethylpropyl, 1,1-Diethylbutyl, 1,1,2-  
Triethylbutyl, 1,1,2,2-Tetramethylpropyl, Cyclohexyl,  
Cyclooctyl, Adamantyl,

c) für A:

Methylen, Ethylen, Ethyliden, Propylen, Propyliden,  
10 Trimethylen, Isopropyliden, Butyliden, Ethylethylen,  
s-Methyltrimethylen, Tetramethylen, 1,2-Dimethyl-  
ethylen oder 2-Methyltrimethylethylen, Vinylen, Pro-  
penylen, Butenylen, Pentenylen, Butadinylen,  
Pentadienylen, Cyclohexan, Cyclopentan, Cyclobutan,  
15 Cyclohexen, Cyclohexadien, Cyclopenten, Cyclohepta-  
dien, Cycloheptatrien, Phenylen, Tolylen, Xylen,  
Naphthylen, Aralkylenreste der Formeln:



Beispielhaft seien folgende Verbindungen genannt:

1. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxamid
2. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxamid
3. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-fumaramid
- 5 4. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-fumar-  
amid
5. N-Phenyl-N'-(2,3,3-trimethylpropyl)-succinamid
6. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succin-  
amid
- 10 7. N-Phenyl-N'-(2,2-dimethylpropyl)-succinamid
8. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodiglykol-  
säureamid
9. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodi-  
glykolsäureamid
- 15 10. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-phtalamid
11. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-  
phtalamid
12. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(2,2-dimethylpropyl)-phthalamid
13. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephthalamid
- 20 14. N-(2-Ethoxy)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephthalamid
15. N-(2-Ethoxy)-N'-(2,2-dimethylpropyl)-terephthalamid
16. N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid
17. N-(2-Ethoxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-iso-  
phthalamid
- 25 18. N-(4-Hydroxyphenyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-  
phtalamid
19. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxalamid
20. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-oxalamid
21. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-fumaramid
- 30 22. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succinamid

23. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succinamid  
24. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodigly-  
kolsäureamid  
25. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodigly-  
5 kolsäureamid  
26. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-phthalamid  
27. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephthal-  
amid  
28. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-terephthalamid  
10 29. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid  
30. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid  
31. N-(6-Chlor-3-pyridyl)-N'-( " " )-phthalamid  
32. N-(3-Pyridyl)-N'-( " - " )-furandicarbonamid  
33. N-(4-Pyridyl)-N'-( " - " )-pyrazin-2,3-dicar-  
15 bonamid  
34. 3- $\bar{N}$ -(1,2,2-Trimethylpropyl)-carbamoyl $\bar{7}$ -pyridin-2-  
carbonsäure-N-(3-pyridyl)-amid  
35. 2- $\bar{N}$ -(1,2,2-Trimethylpropyl)-carbamoyl $\bar{7}$ -pyridin-3-  
carbonsäure-N-(3-pyridyl)-amid.

20 Insbesondere seien genannt:

1. N-(4-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-thiodigly-  
kolsäureamid  
2. N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-phthalamid.

Die Erfindung betrifft weiterhin neue Verbindungen der  
25 Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß

R<sub>1</sub> einen eingangs beschriebenen Heteroarylrest darstellt,

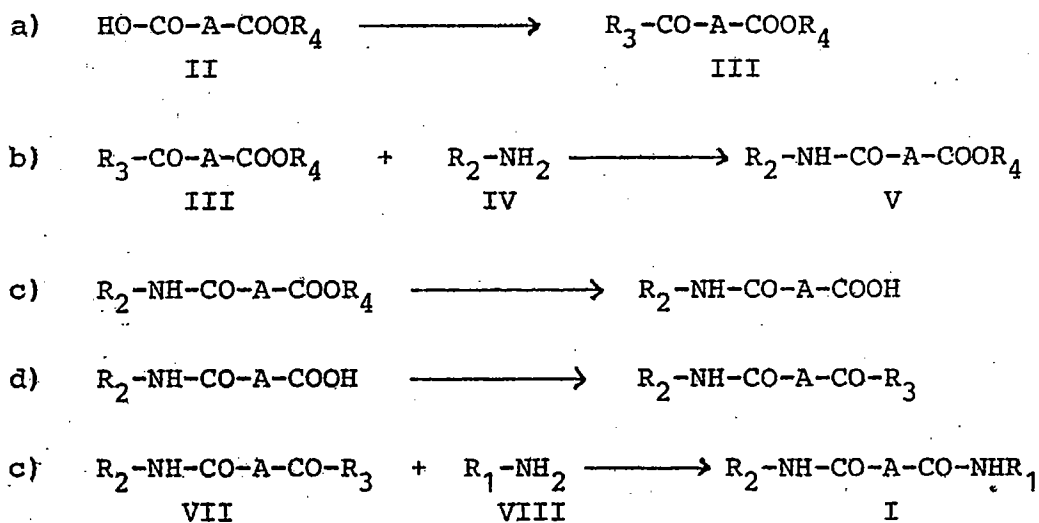
A und  $R_2$  die bereits erwähnte Substituentendefinition besitzt,

mit der Ausnahme, daß A keine Einfachbindung darstellt, falls  $R_1$  eine Pyridylgruppe bedeutet.

- 5 Die beschriebenen Verbindungen der Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahrensvarianten erhalten:

A.

Die Variante A ist durch folgendes Schema gekennzeichnet:



A,  $R_1$  und  $R_2$  besitzen die bereits angegebenen Bedeutungen.

$R_3$  steht für einen elektronenziehenden Rest, wie er in der Peptidchemie zur Aktivierung einer Carbonsäuregruppierung üblich ist (Houben-Weyl 15/2 (1974); Schröder, Lübke, The Peptides Vol. 1 (1965)).

- 5  $R_4$  steht für einen geraden oder verzweigten Alkylrest, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls 1-3 Reste aus der Gruppe Chlor, Methoxy, Cyano, Nitro, Phenyl, Carboxy, Carboxymethyl, 4-Nitrophenyl trägt, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, t-Butyl, 2,2,-Tri-  
10 chlorethyl, Methoxymethyl, Cyanomethyl, Nitromethyl, Phenylmethyl, Diphenylmethyl, Carboxymethyl, Methylcarboxymethyl, 4-Nitrophenylmethyl, 2-Cyanoethyl, 2-Chlorethyl, 2-Nitroethyl.

Im Verfahrensschritt (b) kann statt eines Amins der allgemeinen Formel (IV) auch ein Amin der allgemeinen Formel (VIII) eingesetzt werden, wenn im Verfahrensschritt (e) die Amine (IV) und (VIII) ebenfalls vertauscht werden.

In der Verfahrensvariante A wird im Schritt (a) die Aktivierung der Carbonsäure (II) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) nach in der Literatur (Houben-Weyl 15/2 (1974)) beschriebenen Verfahren vorgenommen.

Im Verfahrensschritt (b) wird dieses reaktive Carbonsäurederivat (III) mit einem Amin der allgemeinen Formel (IV) umgesetzt bei bevorzugt  $-70^{\circ}\text{C}$  bis  $40^{\circ}\text{C}$ , insbesondere  $-70^{\circ}\text{C}$  bis  $5^{\circ}\text{C}$ . Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N,N-Dimethylanilin erfolgen.

Als Lösungsmittel kommen in Frage: chlorierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Ether, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, arom. Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol  
5 oder Toluol, Acetonitril, Nitromethan, DMF, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin, Essigester, Aceton.

Die Umsetzung kann unter Inertgasatmosphäre, z.B. Stickstoff, Kohlendioxid, Argon, durchgeführt werden, wird im allgemeinen aber unter Luft durchgeführt.

- 10 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- Bei dieser Umsetzung kann das Mol-Verhältnis des Amins IV oder VIII zu dem aktivierten Carbonsäurederivat (III) in  
15 einem Bereich von 10:1 bis 0,1:1 variiert werden. Vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich, der zwischen 2:1 und 0,5:1 liegt.

- Im Verfahrensschritt © wird die Verbindung der allgemeinen Formel (VI) bzw. (Va) in eine Carbonsäure der allgemeinen Formel (VI) bzw. (VIa) umgewandelt. Dabei wird die  
20 Verbindung (V) bzw. (Va) hydrolysiert. Die Hydrolyse wird in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, oder in einem Gemisch von Wasser mit einem inerten organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol,  
25 Dioxan, Tetrahydrofuran unter Erhitzen auf den Siedepunkt des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemischs in Gegenwart einer Base, beispielsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid, wie Natrium- oder Magnesiumhydroxid, ein Alkalimetallcarbonat, wie Natrium- oder Ka-

liumcarbonat, oder ein Alkalimetallalkoxid, wie Natrium-methylat oder Kalium-tert.-butylat, durchgeführt.

- Im Verfahrensschritt (d) erfolgt die Aktivierung der im Verfahrensschritt (c) erhaltenen Verbindungen (VI) bzw. 5 (VIa) zu einer Verbindung (VII) bzw. (VIIa) nach in der Literatur beschriebenen Verfahren (Houben-Weyl 15/2 (1974) und darin zitierte Literaturstellen).

- Die erhaltene Verbindung (VII) bzw. (VIIa) wird mit einem Amin der allgemeinen Formel (VIII) oder (IV) bei -70°C 10 bis 40°C, insbesondere bei -60°C bis 10°C umgesetzt. Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder N,N-Dimethylanilin erfolgen. Als Lösungsmittel für die Umsetzung kommen in Frage:

- 15 chlorierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan,

Ether, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan,

- 20 aromat. Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Toluol, Acetonitril, Nitromethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin, Essigsäureethylester, Aceton.

Die Umsetzung kann unter Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei dieser Umsetzung kann das Mol-Verhältnis des Amins VIII zu den reaktiven Carbonsäurederivat VII in einem Bereich von 10:1 bis 0,1:1 variiert werden. Vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich, der zwischen 2:1 und 0,5:1 liegt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (VII) gehören, je nach der Bedeutung des Restes  $R_3$ , folgenden Substanzklassen an und sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren hergestellt werden:

- 10 Ethoxycarbonyl- und Diethoxycarbonyl-methylester, 2-Oxo-propylester, 2-Diethylaminoethylester, Brommethylester, Cyanmethylester, Aminoacetyl-methylester, Propargylester, Glykolsäureester, Ribosylester, Phenylester, Nitrophenylester, Dinitrophenylester, Dichlor-nitrophenylester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Pentafluorphenylester, 4-Methylsulfonylphenylester, Phenylazophenylester, 4-Cyanphenylester, Chinolyl-(8)-ester, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-chinolylester, Pyridyl-(3)-ester, 2-Hydroxyphenylester, 4-Nitro-guaia-
- 20 cylester, 4-Dimethylaminophenylester, 4-Aminosulfonylphenylester, 4-(Acetylaminosulfonyl)-phenylester, 4-Propionylphenylester, Vinylester, 1-Methyl-2-acetylvinylester, 2,2-Diphenylvinylester, 2-Cyan-2-phenylvinylester, Methoxy-methylester, Tetrahydropyranyl-(2)-ester,
- 25 1-Methoxyvinylester, 1-Ethoxyvinylester, Dimethylaminovinylester, N,N'-Dicyclohexylactimester, N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-lactimester, 2-Hydroxypyridylester, O-Acyl-N,N-dimethylhydroxylamine, O-Acyl-N,N-



- diethyl-hydroxylamine, O-Acyl-N,N-dibenzyl-hydroxylamine,  
(N-Hydroxy-piperidin)-ester, O-Acyl-N-isopropyliden-hy-  
droxylamine, (N-Hydroxy-pivaloamid)-ester, (N-Hydroxy-  
benzamid)-ester, (1,2-Dihydro-pyridonyl-(1))-ester, (N-  
5 Hydroxy-succinimid)-ester, (N-Hydroxyglutarimid)-ester,  
(N-Hydroxy-phthalimid)-ester, (N-Hydroxychinolinsäure-  
imid)-ester, O-Methyl-Kohlensäureanhydride, O-Ethyl-Koh-  
lensäureanhydride, O-Isobutyl-Kohlensäureanhydride, O-  
Benzyl-Kohlensäureanhydride, O-Phenyl-Kohlensäureanhydride,  
10 2-Ethylbuttersäureanhydride, 2,2-Dimethyl-propionsäure-  
anhydride, Diphenyllessigsäureanhydride, Benzoesäureanhydri-  
de, 4-Methoxybenzoesäureanhydride, O,O-Dibenzylphosphor-  
säureanhydride, O,O-Di-(4-nitrobenzyl)-phosphorsäureanhy-  
dride, Methansulfonsäureanhydride, Benzolsulfonsäureanhy-  
15 dride, 4-Methylbenzolsulfonsäureanhydride, 4-Nitrobenzol-  
sulfonsäureanhydride, 4-Methoxybenzolsulfonsäureanhydride,  
4-Nitrobenzolsulfonsäureanhydride, 4-Methoxybenzolsulfon-  
säureanhydride, Trifluormethylsulfonsäureanhydride, Nona-  
fluorbutylsulfonsäureanhydride, Phenylthioester, 4-Nitro-  
20 phenylthioester, Phenylselenoester, Carbonsäureazide,  
Carbonsäureimidazolid, Carbonsäure-1,2,4-triazolid,  
Carbonsäure-1,2,4-oxadiazolinone-(5), Carbonsäurechloride,  
Carbonsäurebromide, Carbonsäurejodide, Carbonsäurecyanide.

Die Amine der Formeln IV und VIII sind ebenfalls bekannt.

- 25 Namentlich seien folgende Amine der Formel IV angegeben:

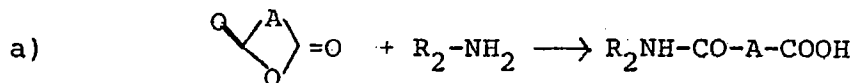
t-Butylamin, 1,1-Dimethylpropylamin, 2,2-Dimethylpropyl-  
amin, 1,2,2-Trimethylpropylamin, 1,1-Dimethylbutylamin

1,1,2-Trimethylpropylamin, 1-Ethyl-1-methylpropylamin,  
1,1,3-Trimethylbutylamin, 1,1-Diethylpropylamin, 1,1-Diethylbutylamin, 1,1,2-Triethylbutylamin, 1,1,2,2-Tetramethylpropylamin.

- 5 Namentlich seien folgende Amine der Formel VIII aufgeführt:

- Anilin, Naphthylamin, Amino-(n-butyl)benzol, Amino-(methoxy)benzol, Amino-(ethoxy)benzol, Amino-(n-butoxy)benzol, Amino-(methylthio)benzol, Amino-(n-butylthio)benzol,  
10 Amino-(dimethylamino)benzol, Amino-(dibutylamino)benzol, Amino-(methylamino)benzol, Amino-(n-butylamino)benzol, Amino-chlorbenzol, Amino-brombenzol, Amino-fluorbenzol, Amino-(chlor)-(methyl)benzol, Amino-dimethylbenzol, Amino-(hydroxy)-(methyl)benzol, Amino-(mercapto)-(methyl)-  
15 benzol, Amino-trimethylbenzol, Amino-chlor-methoxybenzol, Amino-dichlorbenzol, Aminotrichlorbenzol, Amino-chlor-nitrobenzol, Amino-methyl-nitrobenzol, Amino-chlor-(trifluormethyl)benzol, Amino-bis(trifluormethyl)benzol, Amino-ethyl-methylbenzol, Amino-dichlor-methoxybenzol,  
20 Amino-chlor-(methylthio)benzol, Amino-hydroxy-(methyl)benzol, Amino-chlor-hydroxybenzol, Amino-dimethoxybenzol, Amino-diethoxybenzol, Amino-chlor-dimethoxybenzol.

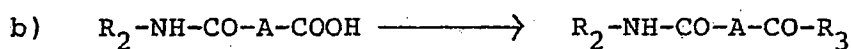
B. Die Verfahrensvariante B ist durch folgendes Schema gekennzeichnet:



IX

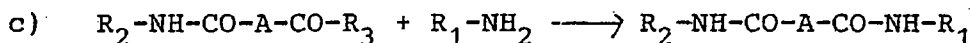
IV

VI



VI

VIII



VII

VIII

I

Die Verfahrensschritte (b) und (c) der Variante II entsprechen den Schritten (d) und (e) der Variante A.

- Im Verfahrensschritt (a) wird ein cyclisches Anhydrid
- 5 der allgemeinen Formel (IX) mit einem Amin der allgemeinen Formel (IV) oder (VIII) bei  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+60^\circ\text{C}$ , insbesondere bei  $0^\circ\text{C}$  bis  $30^\circ\text{C}$ , in einem inerten Lösungsmittel wie einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, einen Ether,
- 10 z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, oder Toluol oder in Acetonitril, Nitromethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin, Essigsäureethylester, Aceton umgesetzt.

Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder N,N-Dimethylanilin erfolgen.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem  
5 Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Amine (IV) und (VIII) können im Verfahrensschema miteinander vertauscht werden.

Bei dieser Umsetzung kann das Mol-Verhältnis des Amins  
10 IV oder VIII zu dem cyclischen Carbonsäureanhydrid IX in einem Bereich von 10:1 bis 0,1:1 variiert werden. Vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich, der zwischen 2:1 und 0,5:1 liegt.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten Amine, Dicarbonsäuren und Dicarbonsäureanhydride sind bekannt und/  
15 oder leicht herstellbar (Houben-Weyl 8 (1952); Sandler, Karo, Organic Functional, Group Preparations, Vol. I und III (1972); Patei, The Chemistry of Functional Groups, Supplement B: The chemistry of acid derivatives, Part. 1  
20 (1979); Anschütz, Biernaux, Liebigs Annalen 273, 68; Wegscheider, Perndanner, Anspitzer, Monatshefte für Chemie 31, 1258; Cohen, De Pennigton, J. Chem. Soc. 113, 63).

Die Verbindungen der Formel I haben ein breites und vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum und über-  
25 raschend lange Wirkungsdauer, sie sind daher zur Bekämpfung von Erkrankungen sehr gut geeignet.

Im einzelnen konnten im Tierexperiment folgende Hauptwirkungen nachgewiesen werden:

1. Der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße wird unter der Wirkung der Verbindungen stark vermindert.  
5 Diese gefäßspasmolytische Wirkung kann im gesamten Gefäßsystem stattfinden, oder sich mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten (wie z.B. dem Zentralnervensystem) manifestieren. Die Verbindungen eignen sich daher besonders als Cerebraltherapeutika.  
10
2. Die Verbindungen senken den Blutdruck von normotonen und hypertonen Tieren und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund  
15 dieser Eigenschaften zur Prophylaxe der akuten und chronischen ischämischen Herzkrankheit im weitesten Sinne, zur Therapie des Hochdrucks sowie zur Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die  
20 üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei  
25 soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei  
5 z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-  
lösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie  
10 Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-(Sesam-Öl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteins-  
15 thetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfit-  
20 ablaugen, Methylcellulose, Stärke und Poylvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder  
25 intravenös. Im Falle der oralen Anwendung könne Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen,

wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,05 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

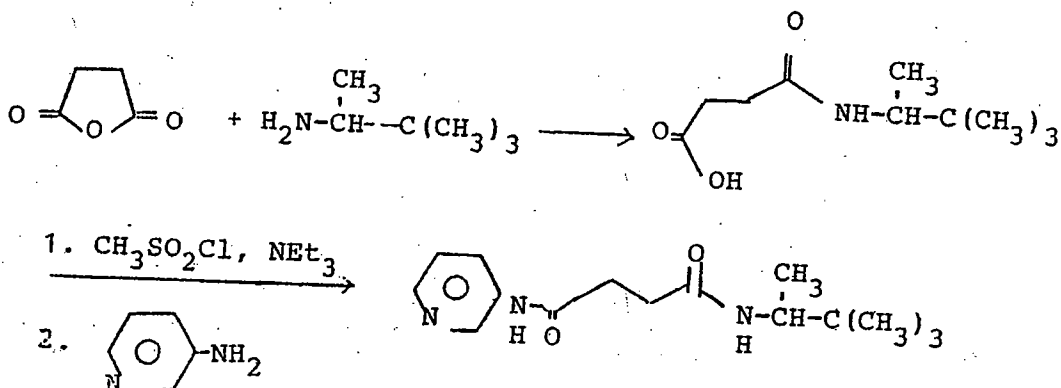
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und der individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindest-

- menge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.
- 5



Folgende Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1 (Variante B)



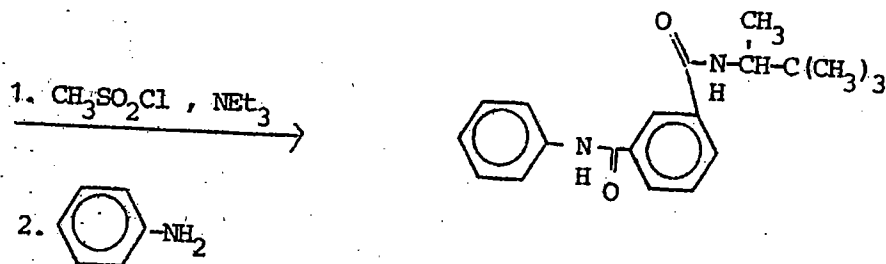
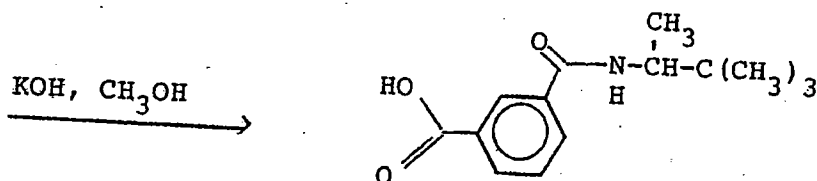
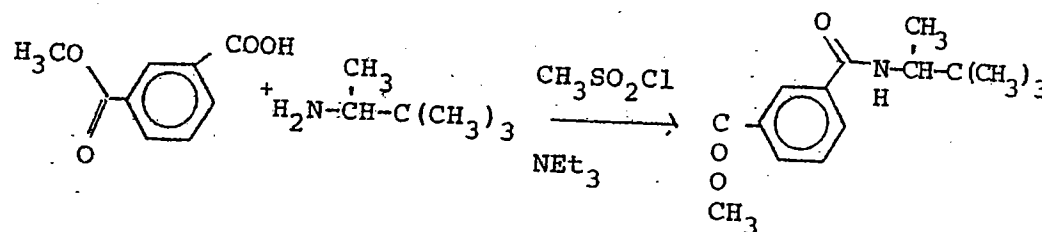
N-(3-Pyridyl)-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-succinamid

- 5 10 g Bernsteinsäureanhydrid werden in 150 ml Essigester gelöst und mit 10 g 3,3-Dimethyl-2-butylamin in 150 ml Essigester versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Man erhält so 20 g Bernsteinsäure mono
- 10 (1,2,2-trimethylpropyl)amin als Öl. Dieses wird in 100 ml Methylenchlorid gelöst, mit 20 g Triethylamin versetzt und auf  $-50^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 10 g Methansulfonsäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid zuge-
- 15 tropft. Man läßt 30 Min. bei  $-50^{\circ}\text{C}$  nachrühren und gibt dann 9,4 g 3-Aminopyridin in 30 ml Methylenchlorid zu dem Reaktionsgemisch. Der Ansatz wird noch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch 3 x

mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 95/5 als Laufmittel chromatographiert.

- 5 Die produkthaltigen Fraktionen kristallisierten nach dem Eindampfen aus. Nach AufschlÄmmen in Ether wurden die Kristalle abgesaugt. Man erhÄlt so 15 g (54 % der theor. Ausbeute) der Titelverbindung, die einen Schmelzpunkt von 130-133°C aufweist.

10 Beispiel 2 (Variante A)



N-Phenyl-N'-(1,2,2-trimethylpropyl)-isophthalamid

- 16,8 g Isophthalsäuremonomethylester werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 g Triethylamin versetzt. Bei -50°C werden dann 10 g Methansulfonsäurechlorid in
- 5 10 ml Methylenchlorid zugetropft. Man läßt 30 Min. bei -50°C nachrühren und gibt dann 10 g 3,3-Dimethyl-2-butylamin in 20 ml Methylenchlorid zu. Nach 16 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird 3 x mit 2n Schwefelsäure und 3 x mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die orga-
- 10 nische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so 19,5 g schwach gelbes, öliges Isophthalsäuremethylester-(1,2,2-trimethylpropyl)amid, die in 200 ml Ethanol gelöst und mit 40 ml 45 % NaOH versetzt werden. Das Reaktionsgemisch wird 10 h bei RT
- 15 stehen gelassen, dann mit 1 l Wasser verdünnt und 2 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 2n Schwefelsäure angesäuert und 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Letztere organische Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen erhält
- 20 man 12,9 g weißes, kristallines Isophthalsäuremono-(1,2,2-trimethylpropyl)amid vom Schmelzpunkt 210-212°C. 12,9 g dieser Säure werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 10,5 g Triethylamin versetzt. Bei -50°C werden 5,4 g Methansulfonsäurechlorid in 10 ml Methylen-
- 25 chlorid zugetropft. Man läßt 30 Min. bei -50°C nachrühren und gibt dann 4,8 g Anilin in 5 ml Methylenchlorid zu. Man läßt 16 h bei Raumtemperatur rühren und extrahiert die Reaktionslösung dann 2 x mit 2 n Schwefelsäure. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und

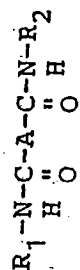
eingedampft. Der kristalline Rückstand wird in Ether aufgeschlämmt und abgesaugt. Man erhält so 12,5 g (74 % der theoretischen Ausbeute) der Titelverbindung, die einen Schmelzpunkt von 216-218°C aufweist.

5 Beispiel 3 bis 35

Die Herstellung weiterer Verbindungen der allgemeinen Formel I ist in der nachfolgenden Tabelle 1 erläutert. In der Spalte "Methode" ist die Art der Umsetzung angegeben, nach der die Produkte der jeweiligen Beispiele hergestellt werden; vgl. die entsprechenden Methoden in den vorstehenden Beispielen.

Tabelle 1

Le A 22 134




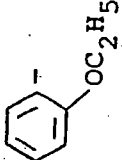



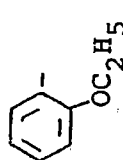
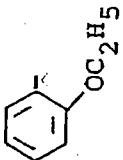

Beispiel-Nr.	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Methode	Ausbeute [%]	Fp [°C]
3	Einfach- bindung		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	B	17	116-118
4	Einfach- bindung		"	B	21	96-98
5			"	B	42	205-210
6			"	B	35	242-244
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		"	A	56	183-139
8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		"	A	60	152-153

Tabelle 1 (Fortsetzung)



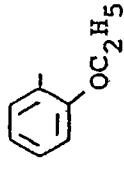



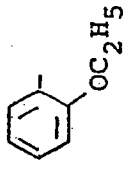

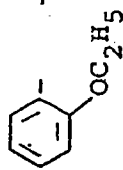
Beispiel A	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Methode	Ausbeute [%]	Fp [°C]
9	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A	38	162
10	-CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{matrix}$	A	38	88-90
11	-CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -		"	A	42	78
12			"	A	43	210
13			"	A	32	125
14			-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	A	46	155-157

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Le A 22 134




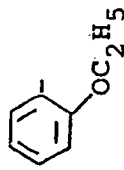

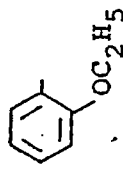
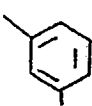
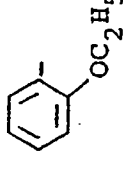

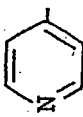
Beispiel A	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Methode	Ausbeute [%]	Fp [°C]
15			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	B	9	225-230
16			"	B	41	168-169
17			$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	B	56	170-173
18			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	B	63	145-147
19	Einfach- bindung		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	B	20	133-135
20	Einfach- bindung		"	B	14	132-135

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Le A 22 134


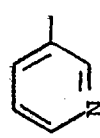
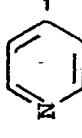
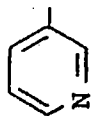
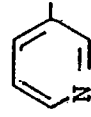
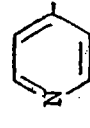
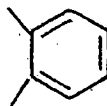
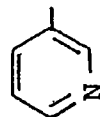
Beispiel-Nr.	A	R <sub>1</sub>	R <sup>2</sup>	Methode	Ausbeute [%]	Fp [°C]
21			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	B	20	238-240
22	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		"	A	49	158-160
23	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		"	A	54	130-133
24	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$		"	A	4	126-127
25	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$		"	A	6,5	39
26			"	A	39	210-211



Tabelle 1 (Fortsetzung)


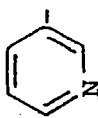

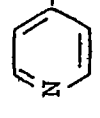

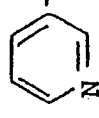

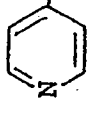

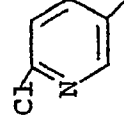
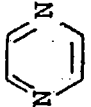
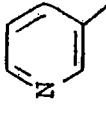
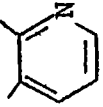
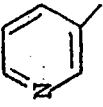
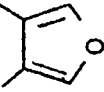
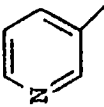
Beispiel-Nr.	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Methode	Ausbeute [%]	Fp [°C]
27			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	B	40	254
28			"	B	56	170-173
29			"	B	38	204-208
30			"	B	55	192-202
31			"	B	31	232-233
33			"	B	46	96

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel-Nr.	A	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Methode	Ausbeute [%]	Fp [°C]
34			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	B	5	197-199
35			"	B	51	62-66

3305569

40

18-00-83

- 32 -

Die in der folgenden Tabelle angeführten Verbindungen senken an der spontan hypertensiven Ratte den Blutdruck um mindestens 15 mm/Hg. Angegeben ist die niederste noch wirksame, orale Dosis.

Beispiel-Nr.      Dosis  $\bar{\mu}$ g/kg KG p.o.<sup>7</sup>

	12	10
5	13	10
	26	3